

30. 9. 2004

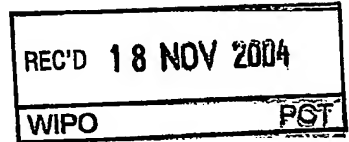
日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 0 月 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 4 2 9 1 8
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 3 4 2 9 1 8]



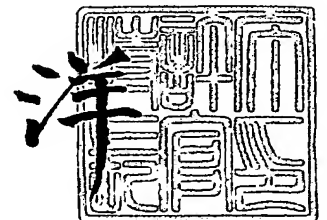
出 願 人 第一ファインケミカル株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 1 月 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

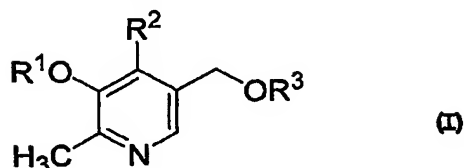
【書類名】 特許願
【整理番号】 A31612M
【提出日】 平成15年10月 1日
【あて先】 特許庁長官 殿
【発明者】
 【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地 第一ファインケミカル株式会社
 内
 【氏名】 坂本 恵司
【発明者】
 【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地 第一ファインケミカル株式会社
 内
 【氏名】 和田 浩一
【発明者】
 【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地 第一ファインケミカル株式会社
 内
 【氏名】 伊藤 元
【発明者】
 【住所又は居所】 富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地 第一ファインケミカル株式会社
 内
 【氏名】 竹 信博
【特許出願人】
 【識別番号】 390010205
 【氏名又は名称】 第一ファインケミカル株式会社
【代理人】
 【識別番号】 110000109
 【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス
 【代表者】 今村 正純
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 170347
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0205222

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

下記的一般式 (I) :

【化 1】



(式中、 R^1 はグリコシル基を示し； R^2 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示し； R^3 は水素原子又は $-\text{PO}_3\text{H}_2$ を示す) で表される化合物又はその塩。

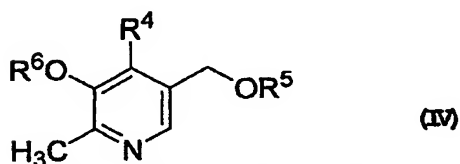
【請求項 2】

ピリドキシン-3- β -グルコシド、ピリドキシン-3- α -グルコシド、ピリドキサミン-3- β -グルコシド、ピリドキサミン-3- α -グルコシド、ピリドキサル-3- β -グルコシド、ピリドキサル-3- α -グルコシド、ピリドキシン-3- β -ガラクトシド、及びピリドキシン-3- α -ガラクトシドからなる群から選ばれる化合物又はその塩である請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 3】

下記的一般式 (IV) :

【化 2】

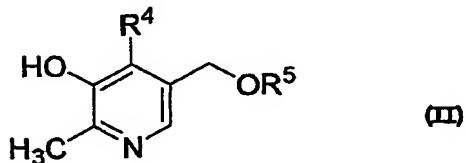


(式中、 R^4 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示すか、あるいは保護基で保護された状態の $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示し； R^5 は水素原子、水酸基の保護基、又はリン酸基若しくは保護されたリン酸基を示し； R^6 は保護基を有していてもよいグリコシル基を示す) で表される化合物又はその塩。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の一般式 (I) で表される化合物又はその塩の製造方法であって、下記的一般式 (II) :

【化 3】



(式中、 R^4 は $-\text{CH}_2\text{O}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示すか、あるいは保護基で保護された状態の $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示し； R^5 は水素原子、水酸基の保護基、又はリン酸基若しくは保護されたリン酸基を示す) で表される化合物又はその塩と下記的一般式 (III) :

$$R^6 - X \quad (\text{III})$$

(式中、 R^6 は保護基を有していてもよいグリコシル基を示し、 X は脱離基を示す) で表される化合物とを反応させて請求項 3 に記載の一般式 (IV) で表される化合物を得る工程、及び必要に応じて上記一般式 (IV) で表される化合物を脱保護する工程を含む方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】安定なビタミンB6配糖体

【技術分野】

【0001】

本発明は、安定なビタミンB6配糖体に関するものである。

【背景技術】

【0002】

ピリドキシン、ピリドキサル、及びピリドキサミンはともにビタミンB6作用を持つ物質であり、それぞれの5'位のリン酸エステルであるピリドキシン 5'-リン酸、ピリドキサル 5'-リン酸、及びピリドキサミン 5'-リン酸とともにビタミンB6群と呼ばれている。これらの化合物は体内でピリドキサル 5'-リン酸に代謝され、アミノ酸代謝にあずかる酵素の補酵素として重要な役割を果たしている。

【0003】

ピリドキシンおよびその塩酸塩は、光に対して非常に不安定であることが知られており、ピリドキサル、ピリドキサミン、及びピリドキサル 5'-リン酸も同様に光に対して非常に不安定である。このため、光安定性を向上させたビタミンB6群の化合物を提供することが望まれている。

【0004】

一方、ビタミンB6を配糖化したビタミンB6配糖体はいくつか報告されている。例えば、ピリドキシン 5'- β -D-グルコシドは植物体内に存在するが、その光安定性についての報告はない。4'又は5'位が配糖化されたビタミンB6配糖体（ピリドキシン 4'- α -D-グルコシド、ピリドキシン 5'- α -D-グルコシド）が酵素的に合成されている（例えば非特許文献1及び2）。ピリドキシン 4'- α -D-グルコシド、ピリドキシン 5'- α -D-グルコシドの安定性については、塩酸ピリドキシンに比べ、これらの物質が製剤中で50℃での長期安定性に優れているとの報告がある（例えば特許文献1及び2）。光安定性については、紫外線ランプ照射試験において、ピリドキシン 4'- α -D-グルコシドとピリドキシン 5'- α -D-グルコシドの混合物の光安定性が塩酸ピリドキシンより向上しているとの報告があるが（例えば非特許文献3）、その安定性は実用に十分ではない。また、従来、ビタミンB6の3位を配糖化した化合物は報告されていない。

【非特許文献1】J. Vitaminol., 15, pp.160-166, 1969

【非特許文献2】Methods in Enzymology, 280, pp.66-71, 1997

【非特許文献3】J. Vitaminol., 17, pp.121-124, 1971

【特許文献1】特開2002-265316号公報

【特許文献2】特開2002-265368号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

ビタミンB6及びその誘導体の不安定さ、特に光に対する不安定さは実用上の障害となっている。光安定なビタミンB6誘導体を提供することができれば、その用途を広げることが可能となる。従って、本発明の課題は、安定なビタミンB6誘導体を提供することにある。特に本発明の課題は、光に対する安定性を改善したビタミンB6誘導体を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

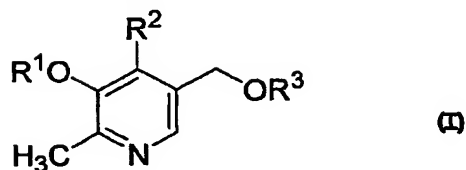
【0006】

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、ビタミンB6の3位を配糖化した特定の構造を有するビタミンB6誘導体が優れた安定性を有しており、特に光に対する安定性が顕著に改善されていることを見出した。また、本発明者らはさらに研究を行い、上記のビタミンB6誘導体の製造用中間体として有用な新規化合物、及び上記の該製造用中間体を用いた上記ビタミンB6誘導体の効率的な製造方法を見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0007】

すなわち、本発明により、下記の一般式 (I) :

【化1】

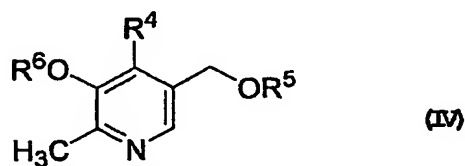


(式中、 R^1 はグリコシル基を示し； R^2 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示し； R^3 は水素原子又は $-\text{PO}_3\text{H}_2$ を示す) で表される化合物又はその塩が提供される。

【0008】

また、本発明の別の態様により、上記一般式 (I) で表される化合物の製造用中間体として有用な下記の一般式 (IV) :

【化2】

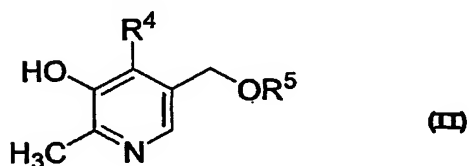


(式中、 R^4 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示すか、あるいは保護基で保護された状態の $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示し； R^5 は水素原子、水酸基の保護基、又はリン酸基若しくは保護されたリン酸基を示し； R^6 は保護基を有していてもよいグリコシル基を示す) で表される化合物又はその塩が提供される。

【0009】

さらに本発明の別の態様により、上記一般式 (I) で表される化合物又はその塩の製造方法であって、一般式 (II) :

【化3】



(式中、 R^4 は $-\text{CH}_2\text{O}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示すか、あるいは保護基で保護された状態の $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を示し； R^5 は水素原子、水酸基の保護基、又はリン酸基若しくは保護されたリン酸基を示す) で表される化合物又はその塩と下記の一般式 (III) :



(式中、 R^6 は保護基を有していてもよいグリコシル基を示し、 X は脱離基を示す) で表される化合物とを反応させて上記の一般式 (IV) で表される化合物を得る工程、及び必要に応じて上記一般式 (IV) で表される化合物を脱保護する工程を含む方法が提供される。

【発明の効果】

【0010】

一般式 (I) で表される本発明の化合物は安定性に優れており、特に光安定性が顕著に改善されているという特徴がある。一般式 (I) で表される化合物は、本発明の一般式 (IV) で表される化合物を製造用中間体として用いることにより効率的かつ安価に製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

R^1 はグリコシル基を示す。本明細書において「グリコシル基」とは糖化合物の1位 (フ

ルクトースの場合には2位)の水酸基を除去して得られる残基を意味する。 R^1 が示すグリコシル基とピリジン環とのエーテル結合のアノマー型は α 又は β 型のいずれでもよく、あるいは両者の混合物であってもよい。グリコシル基を構成する糖化合物の種類は特に限定されず、例えば単糖、二糖、三糖、又は四糖以上のオリゴ糖のいずれでもよい。糖化合物の立体に関しては、D-又はL-、あるいは混合物のいずれであってもよい。グリコシル基を構成する糖化合物としては、例えば、D-グルコース、L-グルコース、D-ガラクトース、L-ガラクトース、D-マンノース、L-マンノース、D-フルクトース、L-フルクトース、D-リボース、L-リボース、D-キシロース、L-キシロース、D-アラビノース、L-アラビノース、D-タロース、L-タロース、D-リキソース、L-リキソース、D-アロース、L-アロース、D-アルトロース、L-アルトロース、D-グロース、L-グロース、D-イドース、L-イドース、D-キノボース、L-キノボース、D-ラムノース、L-ラムノース、D-フコース、L-フコース、マルトース、セロビオース、ラクトース、又はマルトトリオースなどが挙げられる。これらのうち、D-グルコース、D-ガラクトースが好ましい。

【0012】

R^4 、 R^5 、及び R^6 における保護基は当業者に適宜選択可能である。例えば、水酸基、アミノ基、アルデヒド基などに適した保護基並びにその導入方法及び脱離方法は、例えば、セオドラ・W・グリーン (Theodora W. Green) ら編「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシズ」(John Wiley & Sons, Inc., 1999)、「ハンドブック・オブ・リエージェンツ・フォー・オーガニック・シンセシズ」(全4巻、John Wiley & Sons, Inc., 1999)等に記載されているので、当業者は所望の保護基を選択して、容易に保護基の導入及び脱離を行うことができる。

【0013】

上記一般式(I)又は(IV)で表される化合物は塩を形成することができる。薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩を挙げることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。

【0014】

上記一般式(I)又は(IV)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。一般式(I)又は(IV)で表される化合物は1以上の不斉炭素を有するので、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。純粋な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

上記一般式(I)で表される本発明の化合物の好ましい例として、例えば、

ピリドキシン-3- β -グルコシド

ピリドキシン-3- α -グルコシド

ピリドキサミン-3- β -グルコシド

ピリドキサミン-3- α -グルコシド

ピリドキサール-3- β -グルコシド

ピリドキサール-3- α -グルコシド

ピリドキシン-3- β -ガラクトシド

ピリドキシン-3- α -ガラクトシド

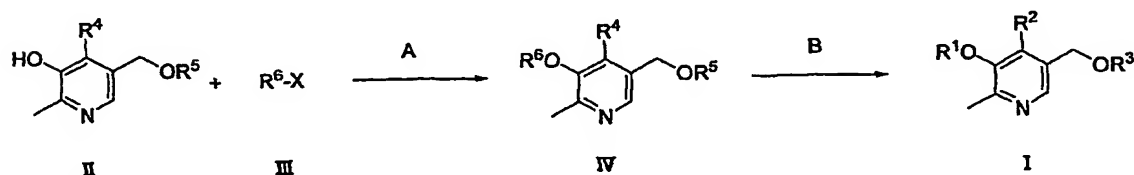
などを挙げることができるが、本発明の化合物はこれらの具体例に限定されることはない。

。

【0015】

一般式 (I) で表される本発明の化合物は、例えば、下記の反応式に従って製造することができる。スキーム中の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び X は上記の定義と同義であるが、下記の反応式は、1 又は 2 以上の保護基を有する一般式 (IV) で表される化合物を製造し (工程 A)、該保護基を工程 B により脱離する方法を示した (従って、 R^4 、 R^5 、及び R^6 からなる群から選ばれる基のうちの少なくとも 1 つは保護基を有する)。工程 B における脱保護は、保護基が複数ある場合には段階的に保護基を脱離する工程、あるいはすべての保護基を同時に脱離する工程などにより行われる。もっとも、一般式 (I) で表される本発明の化合物の製造方法は下記の方法に限定されることはない。また、一般式 (I) で表される本発明の化合物の範囲は、下記の方法により製造されたものに限定されることもない。

【化 4】



【0016】

まず、活性化剤の存在下に、一般式 (II) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物とをグリコシル化反応に付して一般式 (IV) で表される化合物を製造する。一般式 (II) で表される化合物は、例えば、 α^4 、 α^5 -ジ-0-アセチルピリドキシンや α^4 、 α^5 -ジ-0-ベンゾイルピリドキシンは、W. Korytnykらが述べている方法 (J. Org. Chem., 32, 3791-3796, 1967) で、例えば、 α^4 、 α^5 -0-イソプロピリデンピリドキシンは水野らが述べている方法 (ビタミン、49、395-401、1975) で得ることができる。

【0017】

一般式 (II) で表される化合物において、 R^4 における水酸基の保護基としては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、テトラヒドロピラニル基、イソプロピリデン基、又はイソブチリデン基などを用いることができ、 R^4 におけるホルミル基の保護基としては、例えば、アセチル基又は環状アセタール基などを用いることができ、 R^4 におけるアミノ基の保護基としては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、又はtert-ブトキシカルボニルオキシ基などを用いることができる。 R^5 としては、水素原子、水酸基の保護基 (例えば、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、テトラヒドロピラニル基、イソプロピリデン基、又はイソブチリデン基など)、又はリン酸若しくは保護されたリン酸 (例えば、リン酸ジエチル、リン酸ジ-tert-ブチル、またはリン酸ジベンジルなど) を用いることができる。なお、 R^4 及び R^5 が互いに結合して環を形成した保護基を示してもよい。例えば、 R^4 及び R^5 が互いに結合した保護基として α^4 、 α^5 -0-イソプロピリデンピリドキシンなどを例示することができる。

【0018】

一般式 (III) で表される化合物は、糖化合物の 1 位 (フルクトースの場合 2 位) の水酸基が X で置換された化合物であり、他の水酸基は一部または全部が保護されていることが好ましく、全部が保護されていることがより好ましい。この化合物は、例えば、実験化学講座 26、第 4 版、有機合成 VIII (日本化学会編、丸善、1992)、セオドラ・W. ・グリーン (Theodora W. Green) ら編「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシズ」(John Wiley & Sons, Inc., 1999) などに記載の方法などにより当業者が容易に入手できる。

【0019】

水酸基の保護基の種類は特に限定されず、水酸基を保護するための保護基として通常利用できるものであれば、いかなるものを利用してよい。すべての保護基が同一であってもよいが、一部又は全部が異なる種類の保護基であってもよい。また、水酸基の保護基は

他の保護基と環を形成していてもよい。水酸基の保護基としては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基、又はベンジル基などが好ましい。

【0020】

Xが示す脱離基はグリコシル結合生成反応（すなわち一般式 (II) で表される化合物のフェノール性水酸基との置換反応）において脱離するものであればその種類は特に限定されないが、例えば、水酸基、アセチルオキシ基などのアルカノイルオキシ基、ヨウ素、塩素、臭素、フッ素などのハロゲン原子、トリクロロアセトイミデート基、N-メチルアセトイミデート基、チオメチル基、チオフェニル基などを用いることができる。糖化合物としては R^1 について説明した糖化合物を用いることができる。一般式 (II) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物の比率は特に限定されず、どちらかが過剰であっても差し支えないが、例えば、一般式 (II) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物とのモル比が0.01から100の範囲で反応を行うことができ、0.5から2の範囲であることが好ましい。

【0021】

本反応の活性化剤の使用量は特に限定されず、触媒量から大過剰量まで、活性化剤の種類に応じて適宜の使用量を選択することができる。例えば、一般式 (II) で表される化合物と一般式 (III) で表される化合物の少ないほうの当量に対して、0.01~100当量の範囲を選択できる。活性化剤としては、例えば、臭化水銀 ($HgBr_2$)、シアン化水銀 ($Hg(CN)_2$)、トリフルオロメタンスルホン酸銀 ($AgOSO_2CF_3$)、過塩素酸銀 ($AgClO_4$)、炭酸銀 (Ag_2CO_3)、酸化銀 (Ag_2O)、ケイ酸銀、銀ゼオライト、四フッ化ホウ酸銀 ($AgBF_4$)、p-トルエンスルホン酸銀 ($p-MeC_6H_5SO_3Ag$)、テトラエチルアンモニウムブロマイド (Et_4NBr)、テトラブチルアンモニウムブロマイド、(n-Bu $_4$ NBr)、p-トルエンスルホン酸 (p-TsOH)、塩化スズ(II) ($SnCl_2$)、塩化スズ(IV) ($SnCl_4$)、トリメチルシリルトリフラート ($Me_3SiOSO_2CF_3$)、三フッ化ホウ素エーテル錯体 ($BF_3 \cdot OEt_2$)、四フッ化ケイ素 (SiF_4)、メチルトリフラート ($CH_3OSO_2CF_3$)、臭化銅(II) ($CuBr_2$)、N-ブロムコハク酸イミド (NBS)、N-ヨウドコハク酸イミド (NIS)、トリフルオロメタンスルホン酸 (CF_3SO_3H)、ヨードニウムジコリジン過塩素酸塩 (IDCP)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 ($(CF_3SO_2)_2O$)、ジメチルメチルチオスルホニウムトリフラート ($CH_3SS^+(CH_3)_2 \cdot CF_3SO_3^-$)、塩化ベンゼンセレンニル (C_6H_5SeCl)、メチルチオブロマイド (CH_3SBr)、又は過塩素酸トリチル ($TrClO_4$) 等が挙げられ、好ましくは炭酸銀、酸化銀、過塩素酸銀、トリフルオロメタンスルホン酸銀などが用いられる。2種以上の活性化剤を組み合わせてもよい。

【0022】

反応溶媒の種類は、反応の進行を妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に限定されない。例えば、原料と同量から100倍程度の反応溶媒を用いることができ、5倍から20倍が好ましい。より具体的には、例えば、塩化メチレン (CH_2Cl_2)、クロロホルム ($CHCl_3$)、ジクロロエタン ($ClCH_2CH_2Cl$)、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMAc)、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、又はニトロメタン (CH_3NO_2) 等が挙げられ、好ましくは塩化メチレン又はトルエンなどが用いられる。2種以上の有機溶媒の混合物を用いてもよい。反応温度は、通常は-100~100℃の範囲であり、好ましくは0~50℃の範囲である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、例えば1~72時間程度であり、好ましくは2~24時間である。

【0023】

次いで、一般式 (IV) で表される化合物に存在する1又は2以上の保護基を除去することにより、一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。例えば、保護基がアセチル基である場合は、アルカリ加水分解によって脱アセチル化できる。加水分解に使用する塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に制限はないが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム、又はアンモニア水等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムなどを用いることができる。反応溶媒

としては、反応の進行は妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、例えば、アルコール類（メタノール、エタノール等）、DMF、DMAc、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、アセトン、又はこれらの混合物などであり、好ましくはアルコール類、水、又はこれらの混合物である。反応温度は、通常は $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常5分～36時間であり、好ましくは10分～16時間である。

【0024】

例えば、保護基がベンジル基である場合は、水素添加によって脱ベンジル化できる。水素化触媒としてパラジウム炭素又は白金等の触媒を使用することができるが、好ましくはパラジウム炭素である。反応溶媒としては、触媒毒とならない不活性な有機溶媒であればその種類は特に限定されないが、例えば、アルコール（メタノール、エタノール等）、DMF、DMAc、酢酸、水、又はこれらの混合物が用いられ、好ましくはメタノール又は酢酸を用いることができる。反応温度は通常 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $10\sim 30^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1～24時間であり、好ましくは1～16時間である。

【0025】

例えば、保護基がイソブチリデン基の場合は、酸加水分解によって脱イソブチリデン化できる。加水分解に使用する酸としては、通常反応において酸として使用されるものであれば特に制限はないが、塩酸、臭化水素水、硫酸、酢酸、又はp-トルエンスルホン酸等が挙げられ、好ましくは塩酸又は酢酸などを用いることができる。反応溶媒としては、反応の進行は妨げず、原料を溶解せしめる溶媒であれば特に制限はないが、例えば、アルコール類（メタノール、エタノール等）、DMF、DMAc、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水、アセトン、又はこれらの混合物等であり、好ましくはアルコール類、水、又はこれらの混合物である。反応温度は、通常 $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $10\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、使用する原料、溶媒、反応温度などにより異なるが、通常5分～36時間であり、好ましくは10分～16時間である。

【0026】

一般式（I）で表される化合物又はその塩は、安定性に優れたビタミンB6誘導体として、特に光に対して安定なビタミンB6誘導体として、医薬、食品、飼料、又は化粧料などの分野において有用である。例えば、医薬としては、ビタミンB6欠乏症の予防及び／又は治療、あるいは舌炎、胃炎、眼・鼻・口周囲の脂漏性皮膚病変、又は乳児痙攣などの疾患の予防及び／又は治療に用いることができる。また、ビタミンB6の要求が増大し、食事からの摂取が不十分な場合、例えば、消耗性疾患、妊産婦、授乳婦など、経口避妊薬使用時、甲状腺機能亢進、放射線照射、慢性アルコール中毒、抗生物質の投与などの際に補給用の医薬として投与することもできる。さらに、ビタミンB6依存性（依存性貧血又は依存性痙攣など）の治療、ビタミンB6の欠乏または代謝障害が関与していると思われる疾患（例えば口角炎、口唇炎、舌炎、急・慢性湿疹、接触皮膚炎など）の治療に有用である。

【0027】

また、食品としては、例えば、清涼飲料水、健康志向食品の栄養強化、栄養補助剤（サプリメント）などの成分として用いることができ、各種飼料においてビタミンB6の強化のために用いることができる。化粧品としては、例えば、頭髮化粧品、皮膚用化粧品、又はひげそり用化粧品などに添加することができる。もっとも、一般式（I）で表される化合物又はその塩の用途はこれらの具体的用途に限定されることはない。

【実施例】

【0028】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

例1：ピリドキシン-3-D-グルコシドの製造

a) $3-(2, 3, 4, 6\text{-テトラ-O-アセチル-}\beta\text{-D-グルコピラノシル})-\alpha^4, \alpha$

⁵-ジ-0-アセチルピリドキシン

α^4 , α^5 -ジ-0-アセチルピリドキシン塩酸塩 (4.90 g, 17.2 mmol) に CHCl_3 (150 ml) と飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水 MgSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた白色固体 (4.0 g)、2, 3, 4, 6-テトラ-0-アセチル- α -D-グルコピラノシルプロマイド (9.74 g, 23.7 mmol) を CH_2Cl_2 (70 ml) に溶解し、炭酸銀 (4.36 g, 15.8 mmol) を加え、遮光、窒素雰囲気及び還流下、一晚攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラム (シリカゲル; 600 g, n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2 の混合溶媒で溶出) で精製して白色固体の表記化合物 (7.17 g, 収率 78%) を得た。

融点: 89-93°C

比旋光度 $[\alpha]_D = -20^\circ$ ($c=0.2$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm; 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.5-3.6 (1H, m), 4.0-4.2 (2H, m), 4.83 (1H, d), 5.1-5.4 (7H, m), 8.38 (1H, s)

【0029】

b) ピリドキシン-3- β -D-グルコシド

例 1-a の化合物 (7.10 g, 12.2 mmol) をメタノール (40 ml) と水 (20 ml) に溶解し、氷冷攪拌下、水酸化カリウム (3.38 g, 51.8 mmol) を加え、溶解させた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1N 塩酸で中和し、減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラム (SP850; 100 ml、水から 20% メタノール水溶液で溶出) で精製した。得られた固体を水 (200 ml) に溶解し、活性炭 (50% 湿体、150 mg) を投入し、60°C で 30 分間、攪拌した。活性炭を濾別後、水を減圧留去し、エタノール-水 (10:1, 88 ml) から再結晶することにより、白色結晶の表記化合物 (3.14 g, 収率 78%) を得た。この化合物のアノマー型は、 α -グルコシダーゼ (ロッシュ社製、*Saccharomyces cerevisiae* 由来) によって加水分解されず、 β -グルコシダーゼ (シグマアルドリッチ社製、アーモンド由来) によって完全に加水分解されピリドキシンが遊離したことから、 β 型であることが確認された。

融点: 205-208°C

比旋光度 $[\alpha]_D = -36^\circ$ ($c=0.2$, H_2O)、

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 2.49 (3H, s), 3.0-3.7 (6H, m), 4.3-5.2 (10H, m), 5.59 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.25 (1H, s)

【0030】

試験例 1

ピリドキシン-3- β -D-グルコシドの 0.5% (w/v) 水溶液 (pH 6.7) 0.3 mL を 1 mL 容ガラスアンプルに封入し、D65 蛍光ランプ (東芝) を 14 日間、照射した。照射は室温で行い、照度は 13,000 Lx とした。照射前、照射 1 日後、照射 7 日後、照射 14 日後のサンプルを HPLC で分析し、ピリドキシン-3- β -D-グルコシド含量を測定した。同濃度の塩酸ピリドキシン (pH 6.7 に調整) について同様の処理を行い、結果を比較した。HPLC 測定条件は以下の通りである。

カラム Inertsil ODS-3 (5mm, ϕ 4.6 \times 150 mm, GL Science Inc.)

溶離液 アセトニトリル:0.1% (v/v) トリフルオロ酢酸, 5mM sodium 1-hexanesulfonate = 1:9

流速 1.0 ml / min

検出 UV 280 nm

カラム温度 40°C

結果を図 1 に示す。塩酸ピリドキシンが 1 日でほとんど分解されるのに対し、ピリドキシン 3- β -D-グルコシドは 14 日間ランプ照射しても分解が見られず、光安定性が格段に向上していることがわかった。

【図面の簡単な説明】

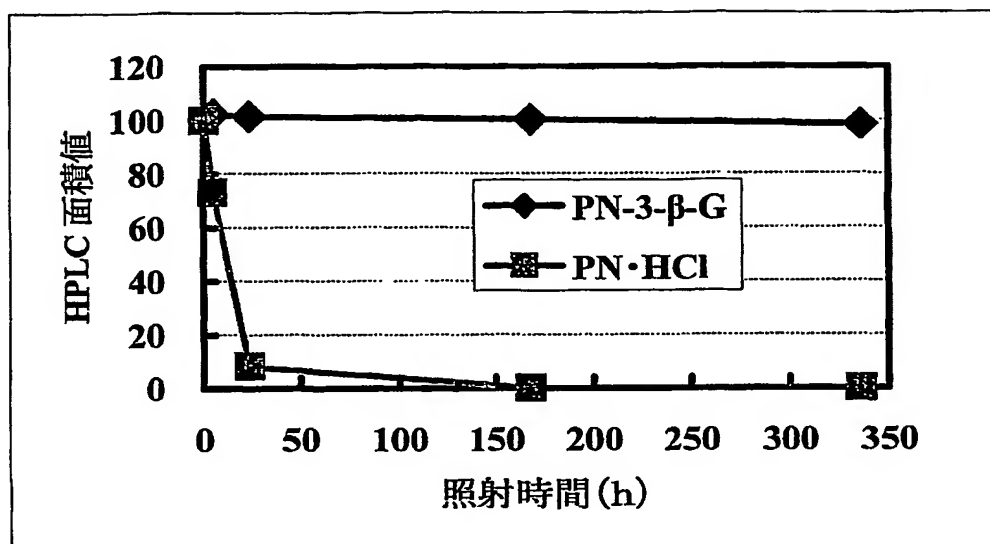
【0031】

【図 1】 本発明の化合物の光安定性を示した図である。PN-3- β -G はピリドキシン 3-

β -D-グルコシドを、PN・HClは塩酸ピリドキシンを示す。

【書類名】 図面

【図 1】



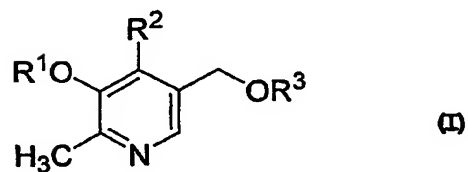
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光に対する安定性を改善したビタミン B₆ 誘導体を提供する。

【解決手段】 下記の一般式 (I)：

【化 1】



(式中、R¹ はグリコシル基を示し；R² は-CH₂OH、-CHO、又は-CH₂NH₂を示し；R³ は水素原子又は-PO₃H₂を示す) で表される化合物又はその塩。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 4 2 9 1 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[3 9 0 0 1 0 2 0 5]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 1 0 月 4 日

[変更理由]

名称変更

住 所

富山県高岡市長慶寺 5 3 0 番地

氏 名

第一ファインケミカル株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.